

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
DE 44 26 204 A 1

⑩
⑰ Aktenzeichen: P 44 26 204.3
⑱ Anmeldetag: 23. 7. 94
⑲ Offenlegungstag: 26. 1. 95

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 49/00
C 12 Q 1/40
A 61 B 10/00
G 01 N 33/60
G 21 H 5/02

DE 44 26 204 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
24.07.93 DE 43 24 949.3

⑦① Anmelder:
INFAL Institut für Biomedizinische Analytik und
NMR-Imaging GmbH, 44799 Bochum, DE

⑦④ Vertreter:
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.;
Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Fues, J.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Böckmann gen. Dallmeyer,
G., Dipl.-Ing.; Hilleringmann, J., Dipl.-Ing.; Jönsson,
H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Meyers, H., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Weber, T., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 50667 Köln

⑦② Erfinder:
Aygen, Sitge, Dr., 44789 Bochum, DE

⑤④ Diagnostikum und seine Verwendung

⑤⑦ Diagnostikum, enthaltend Substanzen mit ¹³C-angerei-
cherten Atomen, die nach Metabolisierung im Organismus
als ¹³C-angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft aus-
geschieden werden, zur Bestimmung der Funktionstüchtig-
keit des Pankreas durch Verwendung von Maisstärke.

BEST AVAILABLE COPY

DE 44 26 204 A 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Diagnostikum, ein Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung physikalischer und chemischer Zustände innerhalb des lebenden tierischen oder menschlichen Körpers und eine Verwendung des Diagnostikums zur Diagnose der Pankreasfunktion.

In der medizinischen Diagnostik ist es bereits seit längerem üblich, radioaktive Isotope wie ^{14}C , ^{32}P oder ^{135}I für die medizinische Diagnostik einzusetzen. Dabei wird ein solches radioaktives Isotop verabreicht und anschließend aufgrund der Verteilung der Radioaktivität im Körper eine Funktionsdiagnose vorgenommen.

Weiterhin ist es in der physikalischen Chemie eine angewandte Methode, mittels der NMR-Messung an für diese Methode zugänglichen Isotopen wie ^1H , ^{13}C , ^{15}N Messungen vorzunehmen.

Ein weiteres Verfahren, das ebenfalls für nicht radioaktive Isotope zugänglich ist, ist die Massenspektroskopie. Hierbei handelt es sich um ein physikalisches Verfahren, welches Ionen entsprechend ihrem Verhältnis Masse/Ladung auftrennt und registriert. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, nicht radioaktiv markierte, aber mit stabilen ^{13}C -Isotopen angereicherte Substanzen zu messen.

Die vorliegende Erfindung macht sich diese Möglichkeit zunutze, um das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ in der ausgeatmeten Luft zu messen. Dies erfolgt bevorzugt im sogenannten Isotope Ratio Mass Spectrometer (IRMS) oder auch im $1,6\text{ }\mu\text{m}$ Distributed Feedback Semiconductor Diode Laser (DFSDL); vgl. Applied Optics, Vol. 32, S. 6727—31 (1993). Als Standard wird Pae Dee Balminat verwendet, welches eine Erde mit einem festen $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ Isotopenverhältnis ist. Mit diesem Verfahren ist es möglich, eine nicht-invasive Diagnose in verschiedenen medizinischen Bereichen vorzunehmen, in denen bisher nur invasive Techniken zur Untersuchung bekannt waren.

Das technische Problem der Erfindung lag daher darin, ein Diagnostikum und eine Untersuchungsmethode zur Verfügung zu stellen, die nicht-invasiv anwendbar sind und die Nachteile der bisher bekannten invasiven Diagnostikmethoden vermeiden, wobei Substanzen verwendet werden, die mit ^{13}C -angereichert sind und die nach Metabolisierung im Organismus als ^{13}C -angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft ausgeschieden werden. In dieser ausgeschiedenen Atemluft wird dann mit Hilfe eines Massenspektrometers oder im $1,6\text{ }\mu\text{m}$ Spektralbereich mit einem Diode Laser das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ fortlaufend verfolgt. Aus diesem Verhältnis kann dann auf den Grad der Metabolisierung im Organismus rückgeschlossen werden. Von besonderem Interesse ist die Funktionstüchtigkeit des Pankreas. Dies kann erfindungsgemäß erfolgen, indem natürliche Maisstärke als markierte Substanz eingesetzt wird. Maisstärke ist nämlich eine C_4 -Pflanze, die von Natur aus ^{13}C -angereichert ist.

Mit Hilfe der natürlichen Maisstärke kann jetzt eine Diagnose der Pankreasfunktion vorgenommen werden. Die bisherige Pankreasfunktionsdiagnostik stützt sich in erster Linie auf eine invasive Entnahme von Pankreassaft und der anschließenden Analyse dieses Saftes. Durch das Diagnostikum gemäß der Erfindung, nämlich der Maisstärke, ist es möglich, eine nicht-invasive Diagnostik der Pankreasfunktion vorzunehmen.

Natürliche Maisstärke ist eine C_4 -Pflanze, so daß sie von Natur aus einen erhöhten Anteil an ^{13}C -Isotopen

erhält. Die Maisstärke wird im Pankreas durch das Enzym Amylase in Kohlendioxid umgewandelt, und das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Luft wird gemessen.

5 Zur Durchführung dieser Methode wird dem Patienten eine Lösung von 20 bis 200 g, vorzugsweise 50 g Maisstärke in 200 ml Flüssigkeit zum Trinken gegeben. Sowohl vor Einnahme (Zeitpunkt 0) als auch zu definierten Zeitpunkten nach der Einnahme, in der Regel nach
10 je 30 min., atmet der Patient kurz in das beigefügte Vakuumglasröhrchen aus. Diese Atemluft wird sodann vermessen. Der ermittelte Quotient zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ läßt Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit des Pankreas zu, und zwar durch indirekte Messung der
15 Amylaseaktivität.

Diese so beschriebene diagnostische Methode ist gegenüber der herkömmlichen Pankreassaftanalytik nach vorheriger Endoskopie erheblich überlegen, da die Risiken, die mit invasiven Methoden verbunden sind, hier
20 vollständig vermieden werden.

Die erfindungsgemäße Methode erreicht im Vergleich zur klassischen invasiven gastrokopischen Methode eine Sensitivität von 88 bis 85% und eine Spezifität von 80 bis 85%.

Die Diagnostika gemäß der Erfindung werden insbesondere zur Verfügung gestellt in Diagnostikkits, die das Diagnostikum enthalten sowie eine vollständige Ausrüstung für die vorzunehmende Untersuchung. Hierzu gehören insbesondere eine Patienteninformation, Vakuumglasröhrchen zur Aufnahme von Atemluft, bevorzugt Vacutainer (Vakuumglasröhrchen der Firma
30 Becton and Dickinson) oder Exetainer (verschraubbare Vakuumglasröhrchen), Trinkbecher und Strohhalme.

Mit dem Diagnostikum, welches Gegenstand der Erfindung ist, ist es möglich, Diagnosen der Pankreasfunktion vorzunehmen, indem zunächst der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Quotient ermittelt wird und hieraus auf die Funktionstüchtigkeit der Amylase (Pankreasfunktion) geschlossen wird. Dies erfolgt, indem vor der Einnahme des Diagnostikums der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Quotient ermittelt wird und
40 nach der Einnahme des Diagnostikums diese Messung in festen Zeitabständen wiederholt wird. Aus der kinetischen Verfolgung der ermittelten Werte kann dann auf die Funktionstüchtigkeit des Pankreas geschlossen werden.
45

An dem vorliegenden Diagnostikum und dem zugehörigen Verfahren zur Bestimmung der Funktionstüchtigkeit des Pankreas ist besonders vorteilhaft, daß es nicht-invasiv angewendet wird und damit die Nachteile, die mit invasiven Verfahren verbunden sind, vermeidet. Hierzu gehören insbesondere Infektionsrisiken, Unverträglichkeitsrisiken und Risiken von Narbenbildungen. Weiterhin ist aufgrund der Empfindlichkeit der Messungen nur eine geringe Menge an angereicherter Substanz
55 einzunehmen, um bereits aussagekräftige Meßergebnisse zu erreichen. Im allgemeinen reichen 50 g Maisstärke und die darin natürlich angereicherten ^{13}C -Atome aus, die Funktionstüchtigkeit des Pankreas zu messen.

Das nachfolgende Ausführungsbeispiel soll die Erfindung näher erläutern:

Beispiel: Analyse der Funktionstüchtigkeit des Pankreas

Zur Durchführung der Messung wird zunächst der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Quotient in der Atemluft des Patienten bestimmt. Dann wird eine Lösung von 50 g Maisstärke in 200 ml Wasser, Orangensaft oder Kakao zum Trinken gegeben. Vor der Einnahme und nach der Einnahme
65

atmet der Patient im Abstand von ca. 30 min in ein Vakuumglasröhrchen (Vacutainer der Firma Becton and Dickinson) aus. Der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft wird sodann im Massenspektrometer gemessen und der Quotient $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ermittelt. Diese Messungen werden weitergeführt, bis nach ca. 10 Meßpunkten die Pankreasfunktion aus der resultierenden Kurvenfunktion und Korrekturfaktoren des jeweiligen Patienten (Bodyindex) bestimmt wird. Oftmals reichen aber schon 4 bis 8 Meßpunkte aus, insbesondere wenn bei gesunden Personen ein starker Anstieg beobachtet wird.

Patentansprüche

1. Diagnostikum enthaltend Substanzen, die mit ^{13}C angereichert sind und die nach Metabolisierung im Organismus als ^{13}C -angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft ausgeschieden werden, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz Maisstärke ist.
2. Diagnostikkit enthaltend das Diagnostikum nach Anspruch 1, einen Trinkbecher, Vakuumglasröhrchen und Strohhalm.
3. Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung chemischer und/oder physikalischer Zustände innerhalb des lebenden tierischen oder menschlichen Körpers unter Verwendung einer massenspektroskopischen Messung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Gehaltes der Atemluft nach vorheriger Verabreichung von Substanzen mit ^{13}C -angereicherten Atomen, die nach Metabolisierung als ^{13}C -angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft ausgeschieden werden, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz Maisstärke ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Funktionstüchtigkeit des Pankreas ermittelt wird.
5. Verwendung von Maisstärke, die nach Metabolisierung im Organismus als ^{13}C -angereichertes Kohlendioxid über die Atemluft ausgeschieden wird, zur Herstellung eines Diagnostikums zur Diagnose der Pankreasfunktion.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Substanz mit ^{13}C -angereicherten Atomen Maisstärke verwendet wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)